

1/5/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

008029584

WPI Acc No: 1989-294696/*198941*

XRAM Acc No: C89-130495

**Prepn. of baccatine III and 10-acetyl baccatine III derivs. - used as
antitumour and antileukaemia agentse, and de-stabilising agent or
numerous microcavities**

Patent Assignee: RHONE-POULENC SANTE (RHON); RHONE-POULENC SANTE (RHON)
Inventor: COLIN M; GUENARD D; GUERITTE-VOEGELEIN F; POTIER P; GUERITTEVO F
Number of Countries: 020 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 336841	A	19891011	EP 89400935	A	19890405	198941 B
FR 2629819	A	19891013	FR 884513	A	19880406	198948
AU 8932426	A	19891012				198949
JP 1305077	A	19891208	JP 8984916	A	19890405	199004
ZA 8902474	A	19891227	ZA 892474	A	19890404	199005
US 4924012	A	19900508	US 89331758	A	19890403	199023
CA 1308417	C	19921006	CA 595731	A	19890405	199246
IL 89831	A	19921230	IL 89831	A	19890403	199309
EP 336841	B1	19930526	EP 89400935	A	19890405	199321
DE 68906705	E	19930701	DE 606705	A	19890405	199327
			EP 89400935	A	19890405	
ES 2055119	T3	19940816	EP 89400935	A	19890405	199434
JP 94086441	B2	19941102	JP 8984916	A	19890405	199442
KR 9709729	B1	19970617	KR 894540	A	19890406	199944

Priority Applications (No Type Date): FR 884513 A 19880406

Cited Patents: 00 25373800; Jnl.Ref

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
EP 336841	A	F	8		
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
US 4924012	A		6		
CA 1308417	C	F		C07D-305/14	
EP 336841	B1	F	11	C07D-305/14	
Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE					
DE 68906705	E			C07D-305/14	Based on patent EP 336841
ES 2055119	T3			C07D-305/14	Based on patent EP 336841
JP 94086441	B2		8	C07D-305/14	Based on patent JP 1305077
IL 89831	A			C07D-305/14	
KR 9709729	B1			C07D-305/14	

Abstract (Basic): EP 336841 A

Baccatine III and 10-desacetyl baccatine III derivatives of formula (I) are prepared by the condensation of an acid of formula (III) with a taxane of formula (IV), followed by removal of the protecting groups. R = h or acetyl, R1 = a protecting group for the hydroxy function R2 = a protecting group for the hydroxyl function.

The condensation is pref. effected in the presence of a condensation agent, such as a carbodiimide or a reactive carbonate, and an activation agent such as a dialkylamino pyridine. It is effected in an aromatic solvent at 60 - 90 deg.C.

USE/ADVANTAGE - (I) are known antitumoural and antileukaemia agents. This process does not give rise to the formation of various isomers, unlike the method described in EP253738. This method therefore gives higher yields of (I).

0/0

Title Terms: PREPARATION; ACETYL; DERIVATIVE; ANTITUMOUR; DE; STABILISED;
AGENT; NUMEROUS; MICRO; CAVITY

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-305/14

International Patent Class (Additional): A61K-031/33

File Segment: CPI



⑪ Numéro de publication : **0 336 841 B1**

⑫ **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

④⑤ Date de publication du fascicule du brevet :
26.05.93 Bulletin 93/21

⑤① Int. Cl.⁵ : **C07D 305/14**

②① Numéro de dépôt : **89400935.6**

②② Date de dépôt : **05.04.89**

⑤④ **Procédé de préparation de dérivés de la baccatine III et de la désacétyl-10 baccatine III.**

③⑩ Priorité : **06.04.88 FR 8804513**

④③ Date de publication de la demande :
11.10.89 Bulletin 89/41

④⑤ Mention de la délivrance du brevet :
26.05.93 Bulletin 93/21

⑧④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑤⑥ Documents cités :
EP-A- 0 253 738
J Org. Chem., 1986, no. 51, p.46-50

⑦③ Titulaire : **RHONE-POULENC SANTE**
20, avenue Raymond Aron
F-92160 Antony (FR)

⑦② Inventeur : **Collin, Michel**
6 Grande Rue Auteuil le Roi
F-78770 Thoiry (FR)
Inventeur : **Guenard, Daniel**
19 Rue d'Arcueil
F-92120 Montrouge (FR)
Inventeur : **Gueritte-Voegelein, Françoise**
19 Avenue de la Frileuse Gometz le Chatel
F-91940 Les Ulis (FR)
Inventeur : **Potier, Pierre**
14 Avenue de Breteuil
F-75007 Paris (FR)

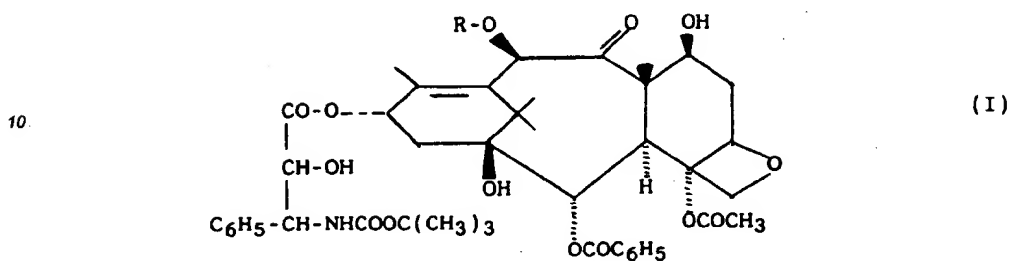
⑦④ Mandataire : **Pilard, Jacques et al**
RHONE-POULENC SANTE, Service Brevets,
20 Avenue Raymond Aron
F-92165 Antony Cédex (FR)

Il est rappelé que : Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés du taxane de formule générale :

5



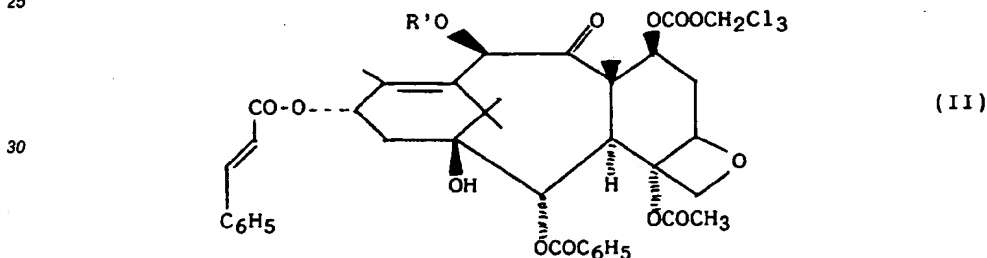
15

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et ayant la configuration 2'R, 3'S.

Dans la demande de brevet européen EP 253 738 ont été décrits les produits de formule générale (I) et leur préparation. Les produits de formule générale (I), en particulier le produit de formule générale (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, présentent des propriétés antitumorales et antileucémiques particulièrement intéressantes.

Selon la demande de brevet européen EP 253 738, les produits de formule générale (I) sont obtenus par action du sel de sodium du N-chlorocarbamate de tertiobutyle sur un produit de formule générale :

25



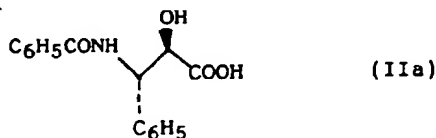
35

dans laquelle R' représente un radical acétyle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle suivie du remplacement du ou des groupements trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle par un atome d'hydrogène. Ce procédé conduit à un mélange d'isomères qu'il est nécessaire de séparer et il en résulte que la totalité de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III mise en oeuvre pour la préparation du produit de formule générale (II) ne peut être transformée en produit de formule générale (I).

40

L'article publié dans J. Org. Chem., 51(1) 46-50 (1986) décrit la préparation de la chaîne latérale du taxol de formule :

45



50

éventuellement sous forme d'ester et suggère seulement son utilisation pour effectuer une synthèse partielle du taxol à partir de la désacétyl-10 baccatine III sans pour autant donner des conditions permettant de réaliser cette synthèse partielle.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de l'isomère thréo d'un acide de formule générale :

55



15



25

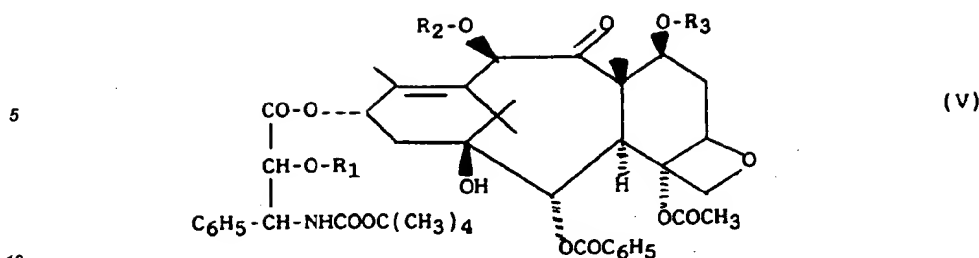


40

45

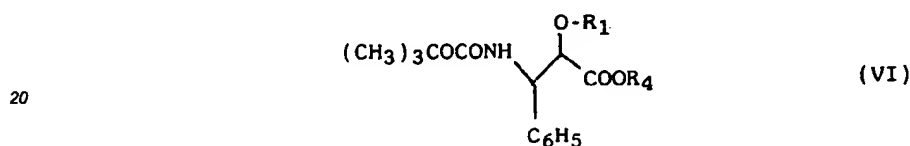
50

55



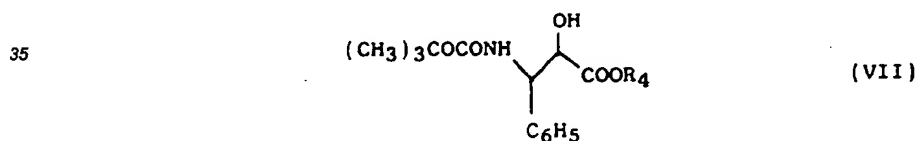
peut être effectuée au moyen de zinc en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou par traitement au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone en présence de zinc.

15 L'acide de formule générale (III) peut être obtenu par saponification d'un ester de formule générale :



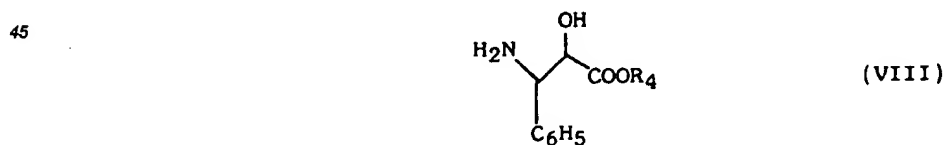
25 dans laquelle R_1 est défini comme précédemment et R_4 représente un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone et, de préférence, un radical éthyle, au moyen d'une base minérale telle qu'un hydroxyde de métal alcalin (lithine, soude), un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin (bicarbonate de sodium, carbonate de potassium) en milieu hydro-alcoolique tel qu'un mélange méthanol-eau en opérant à une température comprise entre 10 et 40°C, de préférence voisine de 25°C.

30 Le produit de formule générale (VI) peut être obtenu dans les conditions habituelles de préparation des éthers, et plus particulièrement selon les procédés décrits par J.N. Denis et coll., J. Org. Chem., 51, 46-50 (1986), à partir du produit de formule générale :



40 dans laquelle R_4 est défini comme précédemment.

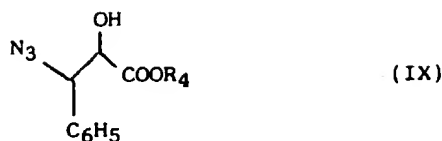
Le produit de formule générale (VII) peut être obtenu par action du dicarbonate de di-tertiobutyle sur un produit de formule générale :



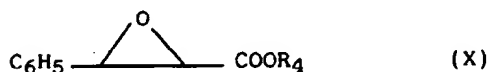
50 dans laquelle R_4 est défini comme précédemment. Généralement, on opère dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène en présence d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium.

Le produit de formule générale (VIII) peut être obtenu par réduction d'un azide de formule générale :

55



dans laquelle R_4 est défini comme précédemment, qui est obtenu selon les méthodes connues d'ouverture d'un époxyde de formule générale :



dans laquelle R_4 est défini comme précédemment, au moyen d'azoture de sodium dans l'éthanol à chaud.

L'époxyde de formule générale (X) peut être obtenu dans les conditions décrites par F.W. Bachelor et R.K. Bansal, J. Org. Chem., 34, 3600-04 (1969).

Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, il est particulièrement avantageux d'utiliser les produits de formules générales (VI) à (X) dans lesquelles R_4 représente un radical éthyle.

Lorsque l'on utilise un produit de formule générale (X) dans laquelle R_4 représente un radical autre que éthyle, par exemple un radical tertibutyle, il est nécessaire, après ouverture de l'époxyde de formule générale (X), d'effectuer une réaction de transestérification pour transformer le radical R_4 en radical éthyle.

Le dérivé du taxane de formule générale (IV) dans laquelle R_2 représente un radical acétyl ou trichloro-2,2,2 éthyle peut être obtenu par action du chloroformate de trichloro-2,2,2 éthyle sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III en opérant dans un solvant organique basique tel que la pyridine à une température comprise entre 0 et 50°C.

Le dérivé du taxane de formule générale (IV) dans laquelle R_2 représente un radical acétyl et R_3 représente un radical trialkylsilyl peut être obtenu par action d'un halogénotrialkylsilane sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III, suivie, dans ce dernier cas, de l'acétylation de la trialkylsilyl-7 désacétyl-10 baccatine III intermédiairement obtenue.

Généralement la réaction de l'halogénotrialkylsilane sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III s'effectue à une température voisine de 20°C en opérant dans un solvant organique basique tel que la pyridine ou dans un solvant organique inerte tel que le chloroforme ou le dichlorométhane en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la pyridine ou la base de Hunig.

L'acétylation de la trialkylsilyl-7 désacétyl-10 baccatine III est généralement effectuée au moyen de chlorure d'acétyl en opérant à une température voisine de 0°C dans un solvant organique basique tel que la pyridine ou dans un solvant organique inerte tel que le chloroforme, le chlorure de méthylène ou le dichloroéthane en présence d'une amine tertiaire telle que la pyridine ou la base de Hunig.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, montre comment l'invention peut être mise en pratique.

EXEMPLE

Dans un ballon tricol de 500 cm³ muni d'une agitation et d'un thermomètre, on introduit, sous atmosphère d'argon, 7,9 g d'acide (éthoxy-1 éthoxy)-2 tertibutyloxycarbonylamino-3 phényl-3 propionique, thréo (22,4 mmoles), 150 cm³ de toluène anhydre et 4,6 g de dicyclohexylcarbodiimide (22,4 mmoles), 5 g de produit de formule générale (IV) dans laquelle R_2 et R_3 représentent chacun un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl (5,6 mmoles) et 0,68 g de diméthylamino-4 pyridine (5,6 mmoles). Le mélange est chauffé pendant 7 heures à 70°C sous atmosphère d'argon. Après refroidissement à 20°C, le précipité formé est séparé par filtration puis lavé par 50 cm³ de toluène froid.

Le filtrat est concentré à sec puis il est repris par 150 cm³ de chlorure de méthylène. La solution chlorométhylénique est lavée 2 fois par 50 cm³ d'eau. La phase organique est concentrée à sec.

On obtient ainsi 13,5 g d'un produit qui est chromatographié sur 270 g de silice Géduran en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-méthanol (98-2 en volumes). Les impuretés sont éliminées en éluant avec 1 litre du mélange, puis en éluant à nouveau avec 1 litre du mélange, on obtient 8 g d'ester de formule générale (V) dans laquelle R_1 représente un radical (éthoxy-1 éthyl) et R_2 et R_3 représentent chacun un radical trichloro-

2,2,2 éthoxycarbonyle. En poursuivant l'élution avec 1 litre du même mélange, on récupère 3,2 g de dérivé du taxane de départ qui peut être recristallisé dans le toluène.

On dissout 8 g d'ester obtenu ci-dessus dans 200 cm³ d'un mélange acide acétique-méthanol (1-1 en volumes), puis on ajoute 8 g de poudre de zinc fraîchement réactivé. Après 1 heure à 60°C sous atmosphère
 5 d'argon, le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis est filtré. Le produit solide est rincé par 50 cm³ du mélange acide acétique-méthanol. Les filtrats réunis sont concentrés à sec, puis le résidu est repris par l'acétate d'éthyle. Un insoluble est séparé par filtration et lavé 3 fois avec 60 cm³ au total d'acétate d'éthyle.

Les phases organiques réunies sont lavées avec 100 cm³ d'une solution à demi-saturée de bicarbonate de sodium, puis avec 50 cm³ d'eau. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Après filtration
 10 et évaporation du solvant, on obtient un résidu (5,5 g) qui est chromatographié sur 162 g de silice Géduran en éluant avec un mélange hexane-acétate d'éthyle (1-1 en volumes). On sépare 2,4 g d'impuretés, puis 0,595 g de dérivé oxy-aminé (2'R, 3'S) puis 1,794 g de produit de formule (I) (2'R, 3'S) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène dont la pureté est de 90 %.

Le produit est identique à celui qui est décrit dans l'exemple 1 de la demande de brevet européen EP 253
 15 738.

L'acide (éthoxy-1 éthoxy)-2 t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionique, thréo peut être préparé de la manière suivante :

On dissout 10 g d'(éthoxy-1 éthoxy)-2 t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate d'éthyle, thréo dans 500 cm³ d'éthanol. On ajoute 3,3 g de lithine, 1H₂O en solution dans 250 cm³ d'eau. La solution trouble est
 20 agitée pendant 15 heures à une température voisine de 20°C. On évapore l'éthanol sous pression réduite. On ajoute 250 cm³ d'eau puis on lave la phase aqueuse avec au total 250 cm³ de chlorure de méthylène. La phase aqueuse est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 3, en extrayant au fur et à mesure par 750 cm³ au total de chlorure de méthylène. Après séchage et concentration à sec, on obtient, avec un rendement de 95 %, 8,8 g d'acide (éthoxy-1 éthoxy)-2 t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionique, thréo
 25 qui, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, présente les caractéristiques suivantes :

- point de fusion : 152-154°C
- spectre infra-rouge (en solution dans le chloroforme) : 3450, 2990, 2940, 1760 et 1735 cm⁻¹.

L'(éthoxy-1 éthoxy)-2 t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate d'éthyle, thréo peut être préparé de la manière suivante :

Dans un ballon de 2 litres muni d'une agitation et d'un thermomètre, on introduit, sous atmosphère d'argon,
 30 30 g d'hydroxy-2 t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate d'éthyle, thréo en solution dans 1000 cm³ de chlorure de méthylène, 2,4 g de p.toluènesulfonate de pyridinium et 93 cm³ de vinyléthyléther. Après 6 heures à une température voisine de 20°C, on ajoute quelques gouttes de pyridine de façon à amener le pH à 7. La solution organique est lavée avec 200 cm³ d'eau à demi saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate
 35 de magnésium. Après filtration et élimination des solvants sous pression réduite, on obtient, avec un rendement voisin de 100 %, 38,6 g d'(éthoxy-1 éthoxy)-2 t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate d'éthyle, thréo dont la structure est confirmée par le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton et par le spectre de masse.

L'hydroxy-2 t.butoxycarbonylamino-3 phényl-3 propionate d'éthyle, thréo peut être préparé de la manière
 40 suivante :

Dans un ballon tricol de 4 litres muni d'une agitation, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit 136 g d'hydroxy-2 amino-3 phényl-3 propionate d'éthyle, thréo en solution dans 1500 cm³ de chlorure de méthylène puis lentement 196 g de dicarbonate de di t.butyle en solution dans 500 cm³ de chlorure de méthylène. Il y a dégagement de gaz carbonique et élévation de la température. Après 20 minutes de réaction, on ajoute
 45 50 g de bicarbonate de sodium puis laisse la température descendre au voisinage de 20°C en 3 heures tout en agitant. Après filtration, la phase organique est lavée 2 fois à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation des solvants, on obtient une huile qui prend en masse (305 g). Le solide est repris par 3500 cm³ d'hexane. Après 15 heures à une température de 4°C, les cristaux obtenus sont séparés par filtration et lavés à l'hexane. On obtient ainsi, avec un rendement de 73 %, 148 g d'hydroxy-2 t.butoxycarbonylamino-3 propionate d'éthyle, thréo dont la structure est confirmée par le spectre de résonance magnétique
 50 nucléaire du proton et par le spectre de masse.

L'hydroxy-2 amino-3 phényl-3 propionate d'éthyle peut être préparé de la manière suivante :

Dans un ballon tricol de 4 litres, on introduit 178 g d'hydroxy-2 azido-3 phényl-3 propionate d'éthyle, thréo en solution dans 2 litres d'éthanol à 95°C, puis on ajoute 20 g de palladium sur charbon à 10 % de palladium
 55 (p/p). Après une purge à l'argon, on fait passer un courant d'hydrogène dont le débit est réglé de façon à maintenir la température inférieure à 30°C. Après 1 heure, le ballon est purgé à l'argon. Le mélange réactionnel est filtré sur célite puis est rincé avec de l'éthanol. Après concentration à sec, on obtient une huile qui cristallise pour donner, avec un rendement de 92 %, 146 g d'hydroxy-2 amino-3 phényl-3 propionate d'éthyle, thréo dont

la structure est confirmée par le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton et le spectre de masse.

L'hydroxy-2 azido-3 phényl-3 propionate d'éthyle, thréo peut être préparé de la manière suivante :

Dans un ballon tricol de 4 litres, on dissout 194 g d'hydroxy-2 azido-3 phényl-3 propionate de t.butyle thréo dans 1 litre d'éthanol absolu. On ajoute 550 cm³ d'une solution fraîchement préparée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol à 13 % en poids. Après 3 heures à une température voisine de 20°C, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 1,5 litre de chlorure de méthylène. La solution chlorométhylénique est lavée avec 200 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient, avec un rendement de 99,7 %, 180 g d'hydroxy-2 azido-3 phényl-3 propionate d'éthyle thréo dont la structure est confirmée par le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton et par le spectre de masse.

L'hydroxy-2 azido-3 phényl-3 propionate de t.butyle thréo peut être préparé de la manière suivante :

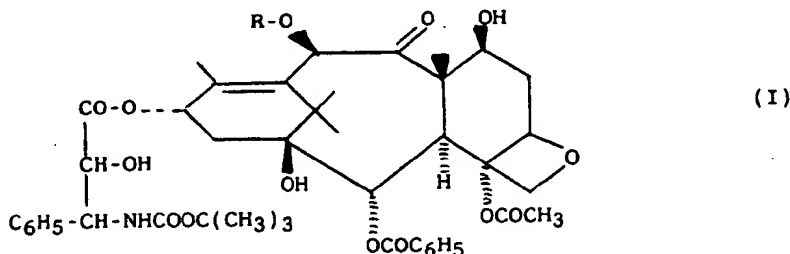
Dans un tricol de 6 litres muni d'une agitation, d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on introduit 189 g de phényl-3 glycidate de t.butyle en solution dans 3 litres d'éthanol. On ajoute 95 g d'azoture de sodium et 75 g de chlorure d'ammonium puis chauffe à 75°C pendant 20 heures. On distille les 2/3 de l'éthanol sous pression réduite à 50°C puis on ajoute 4 litres d'eau et enfin termine l'évaporation de l'éthanol. Après refroidissement de la suspension aqueuse, on obtient un précipité cristallin qui est séparé par filtration et lavé à l'eau. Après séchage sous pression réduite en présence d'anhydride phosphorique, on obtient, avec un rendement de 82,4 %, 186,4 g d'hydroxy-2 azido-3 phényl-3 propionate de t.butyle thréo dont la structure est confirmée par le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton et par le spectre de masse.

Le phényl-3 glycidate de t.butyle peut être préparé selon le procédé décrit par F.W. Bachelor et R.K. Bansal, J. Org. Chem., 34, 3600 (1969). Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur silice Merck 7734® afin d'obtenir 200 g de phényl-3 glycidate de t.butyle cis.

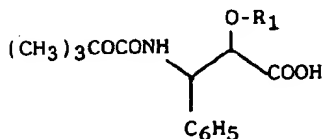
Le produit de formule générale (IV) dans laquelle R₂ et R₃ représentent chacun un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl peut être préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen EP 253 738.

Revendications

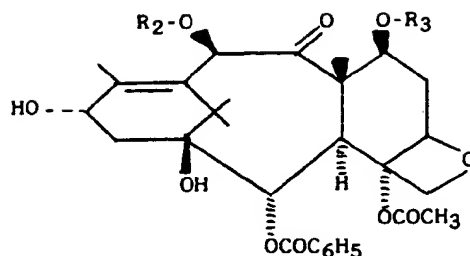
1. Procédé de préparation d'un dérivé du taxane de formule générale :



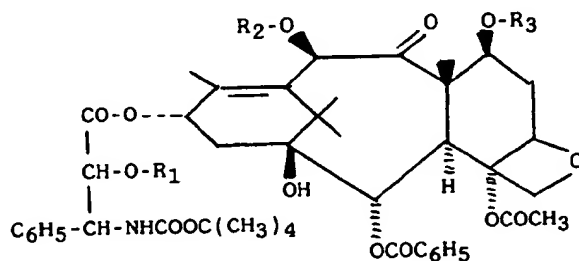
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, et ayant la configuration 2'R,3'S, caractérisé en ce que l'on condense l'isomère thréo d'un acide de formule générale :



dans laquelle R₁ représente un groupement protecteur de la fonction alcool choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle, (β-triméthylsilyléthoxy) méthyle, tétrahydropyrannyle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonylé, sur un dérivé du taxane de formule générale :



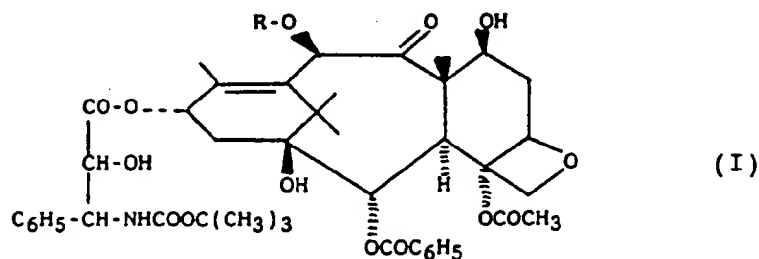
dans laquelle R_2 représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et R_3 représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, le groupement protecteur étant choisi parmi les radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl et trialkylsilyle dont chaque partie alkyle contient 1 à 3 atomes de carbone en présence d'un agent de condensation choisi parmi les carbodiimides et les carbonates réactifs et d'un agent d'activation choisi parmi les dialcylaminopyridines en opérant dans un solvant aromatique choisi parmi le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène et le chlorobenzène à une température comprise entre 60 et 90°C, pour obtenir un dérivé du taxane de formule générale :



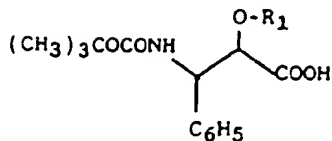
dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme précédemment, dont on remplace les groupements protecteurs R_1 , R_3 et éventuellement R_2 par des atomes d'hydrogène au moyen de zinc en présence d'acide acétique ou au moyen d'un acide minéral ou organique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone, puis sépare le produit de formule générale (I) sous forme 2'R,3'S.

Claims

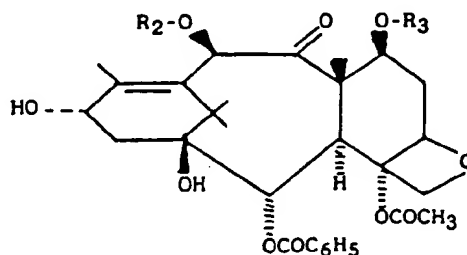
1. Process for the preparation of a taxane derivative of general formula:



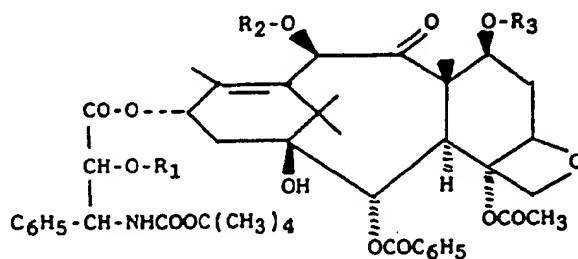
in which R represents a hydrogen atom or an acetyl radical, and having the configuration 2'R,3'S, characterised in that the threo isomer of an acid of general formula:



in which R_1 represents a protective group for the alcohol functional group, chosen from methoxymethyl, 1-ethoxyethyl, benzyloxymethyl, (β -trimethylsilylethoxy)methyl, tetrahydropyranyl or 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl radicals, is subjected to a condensation reaction with a taxane derivative of general formula:



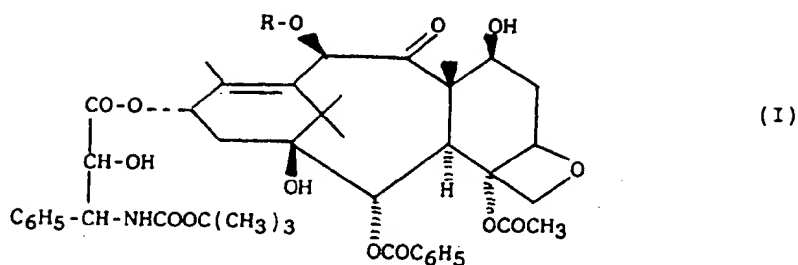
in which R_2 represents an acetyl radical or a protective group for the hydroxyl functional group and R_3 represents a protective group for the hydroxyl functional group, the protective group being chosen from 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl and trialkylsilyl radicals, each alkyl part of said trialkylsilyl radicals containing 1 to 3 carbon atoms, in the presence of a condensing agent chosen from carbodiimides and reactive carbonates and an activating agent chosen from dialkylaminopyridines, the reaction being carried out in an aromatic solvent chosen from benzene, toluene, xylenes, ethylbenzene, isopropylbenzene and chlorobenzene, at a temperature of between 60 and 90°C, in order to obtain a taxane derivative of general formula:



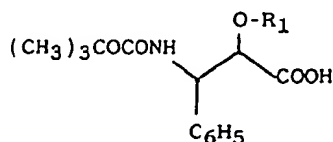
in which R_1 , R_2 and R_3 are defined as above, in which the protective groups R_1 , R_3 and, where appropriate, R_2 are replaced by hydrogen atoms by means of zinc in the presence of acetic acid or by means of an inorganic or organic acid in solution in an aliphatic alcohol containing 1 to 3 carbon atoms, and the product of general formula (I) in the 2'R, 3'S form is then separated off.

Patentansprüche

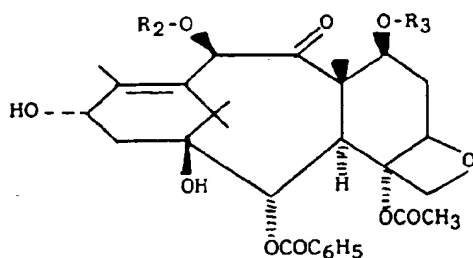
- Verfahren zur Herstellung eines Taxanderivats der allgemeinen Formel



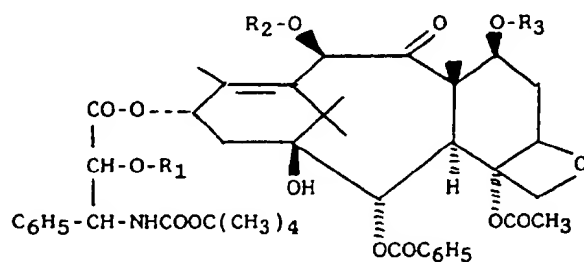
worin R für ein Wasserstoffatom oder einen Acetylrest steht, das die 2'R,3'S-Konfiguration besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß man das threo-Isomere einer Säure der allgemeinen Formel



worin R₁ eine Schutzgruppe für die Alkoholfunktion, ausgewählt unter den Methoxymethyl-, 1-Ethoxyethyl-, Benzyloxymethyl-, (β-Trimethylsilylethoxy)-methyl-, Tetrahydropyranyl- oder 2,2,2-Trichloronethoxycarbonylresten; bedeutet, mit einem Taxanderivat der allgemeinen Formel



worin R₂ für einen Acetylrest oder eine Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion steht, und R₃ eine Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion bedeutet, wobei die Schutzgruppe unter den 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl- und Trialkylsilylresten, deren Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, ausgewählt ist, in Gegenwart eines Kondensationsmittels, ausgewählt unter den Carbodiimiden und den reaktiven Carbonaten, und eines Aktivierungsmittels, ausgewählt unter den Dialkylaminopyrridinen, kondensiert, wobei man in einem aromatischen Lösungsmittel, ausgewählt unter Benzol, Toluol, den Xylenen, Ethylbenzol, Isopropylbenzol und Chlorbenzol, bei einer Temperatur zwischen 60 und 90°C arbeitet, um zu einem Taxanderivat der allgemeinen Formel



zu gelangen, worin R_1 , R_2 und R_3 die vorstehend angegebene Bedeutung besitzen, dessen Schutzgruppen R_1 , R_3 und gegebenenfalls R_2 man durch Wasserstoff mit Hilfe von Zink in Anwesenheit von Essig-

EP 0 336 841 B1

säure oder mit Hilfe einer Mineral- oder organischen Säure in Lösung in einem aliphatischen Alkohol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen austauscht, wonach man das Produkt der allgemeinen Formel (I) in der 2'R,3'S-Form abtrennt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55